

*Prosjektoppgave i profesjonsstudium i medisin:*

# **PANKREASKREFT OG RØDT KJØTT**



**Institutt for Ernæring  
UNIVERSITETET I OSLO**

**Stud.Med N.N. (Kull H07)  
og Andreas Hjortland (Kull V06)**

**Veileder: Professor Giske Ursin**

# Abstract

*Objectives:* In this article we examine the possible association between red meat intake and pancreatic cancer.

*Background:* Pancreatic cancer has a high mortality rate and there is no effective treatment, since the diagnosis often is late. Prevention is therefore of great importance. Studies have suggested red meat intake as a risk factor. Notably the World Cancer Research Fund's (WCRF) second expert report on nutrition and cancer from 2007 concludes: "There is limited evidence suggesting that red meat is a cause of pancreatic cancer." A number of reports have been published on the subject since 2007. We discuss the WCRF studies as well as the studies published after.

*Results:* A total of 16 articles were reviewed, including both case control and cohort studies. 12 articles showed increased risk of pancreatic cancer in the groups with the highest intake of red meat compared with the groups with the lowest intake (4 of which were statistically significant). 3 studies showed a decrease in risk when comparing aforementioned groups (none of which were statistically significant). The last study showed a split result (increase for men, decrease for women).

*Conclusion:* The research on this topic is divided in its results. But we can see a trend towards an increase of pancreatic cancer with intake of red meat. Data from WCRF 2007 shows the same trend as data from 2007 until 2010. Therefore we need more thorough research to get closer to a conclusion on this topic.

# Innhold

Innledning.....	1
Problemstilling.....	1
Rødt kjøtt.....	1
Pankreaskreft.....	1
Risikofaktorer.....	1
Forekomst.....	1
Dødelighet.....	2
Diagnostisering og behandling.....	3
Publiserte funn.....	3
Materiale og metode.....	4
Innsamling av artikler.....	4
Artiklene etter WCRF2007.....	4
Oversikt over inkluderte artikler.....	6
Resultat.....	11
Artiklene fra WCRF2007.....	11
Artiklene etter WCRF2007.....	12
Oversikt over resultatene.....	13
Diskusjon.....	14
Sammendrag av resultatene.....	14
Artiklenes validitet.....	14
Innledende om validitet.....	14
Studiedesign.....	14
Oppfølgingstid for kohortene.....	15
Systematiske feil.....	16
Konfunderende faktorer.....	16
Seleksjonsskjevhet.....	18
Kohortstudiene.....	19
Kasus-kontrollstudiene.....	20
Frafallsskjevhet.....	21
Skjevhet ved måling av eksposisjon.....	22
”Recall bias”.....	23
Klassifiseringsskjevhet.....	24
Skjevhet ved måling av utfall.....	24
Metode for identifisering av personer med pankreaskreft.....	25
Kohortstudiene.....	25
Kasus-kontrollstudiene.....	26
Eksklusjon av tidlige kasus i kohortstudiene.....	26
Oversikt over inntaksmengden av rødt kjøtt for gruppene som sammenlignes i de ulike studiene.....	27
Konklusjon.....	28
Litteraturliste.....	28

# Innledning

## *Problemstilling*

***”Er inntak av rødt kjøtt en risikofaktor for pankreaskreft?”.***

For å få svar på dette spørsmålet har vi valgt å gjøre et litteraturstudium av en rekke artikler. Artiklene vi har gått igjennom, er de samme som World Cancer Research Fund har lagt til grunn for sin rapport om sammenhengen mellom ernæring og kreft som kom ut i 2007 (28) (heretter forkortet WCRF2007). I tillegg til har vi søkt opp alle artiklene som er publisert i ettertid av denne rapporten – dette for å øke validiteten av vår konklusjon. Liste over artiklene finnes senere i teksten.

Pankreaskreft har en svært høy dødelighet og det finnes ingen behandlingsmetoder som forlenger levetiden nevneverdig. Tiden man lever med denne diagnosen er derfor betraktelig lav. Disse egenskapene gjør det ekstra viktig å identifisere mulige risikofaktorer for sykdommen, slik at nødvendige forebyggende tiltak kan bli opplyst om og etterlevd. Det vil være spennende å se om inntak av rødt kjøtt kan ha en sammenheng med pankreaskreft, da et slikt inntak øker risikoen for kolorektalkreft (21).

## ***Rødt kjøtt***

Vi har i denne teksten valgt å holde oss til definisjonen som brukes i WCRF2007: kjøtt fra dyr som har mer røde enn hvite muskelfibre – biff, geit, lamm og svin (22).

## ***Pankreaskreft***

Det finnes flere forskjellige histologiske typer av pankreaskreft, men den klart vanligste er adenokarsinom. Totalt utgjør den 90 % av krefttilfellene i pankreas (22). 75 % av krefttilfellene sitter i pankreashodet og vokser dermed lett inn i gallegangen, som så kan gi obstruktiv ikterus. Kreft i corpus eller halen gir sjelden ikterus. Ofte kommer symptomer sent i forløpet, og sykdommen er derfor ofte langtkommen når diagnosen stilles. Magesmerter, gjerne med utstråling til ryggen, og vekttap er andre viktige symptomer.

## **Risikofaktorer**

Sigarettøyking er ansett for å være en veletablert risikofaktor for pankreaskreft (26). WCRF2007 angir at ca 25 % av tilfeller av pankreaskreft kan tilskrives sigarettøyking. WCRF2007 samt andre artikler, rapporterer også at både overvekt og kronisk pankreatitt sannsynligvis gir økt risiko for pankreaskreft (27, 28). Som ved mange andre krefttyper anses også økt alder å være en risikofaktor (29). Dersom det er mer enn ett tilfelle av pankreaskreft i familien, så anser man også at arv er en risikofaktor. Men de sporadiske tilfellene er klart hyppigst, hvilket man anslår til ca 90 % av tilfellene (30).

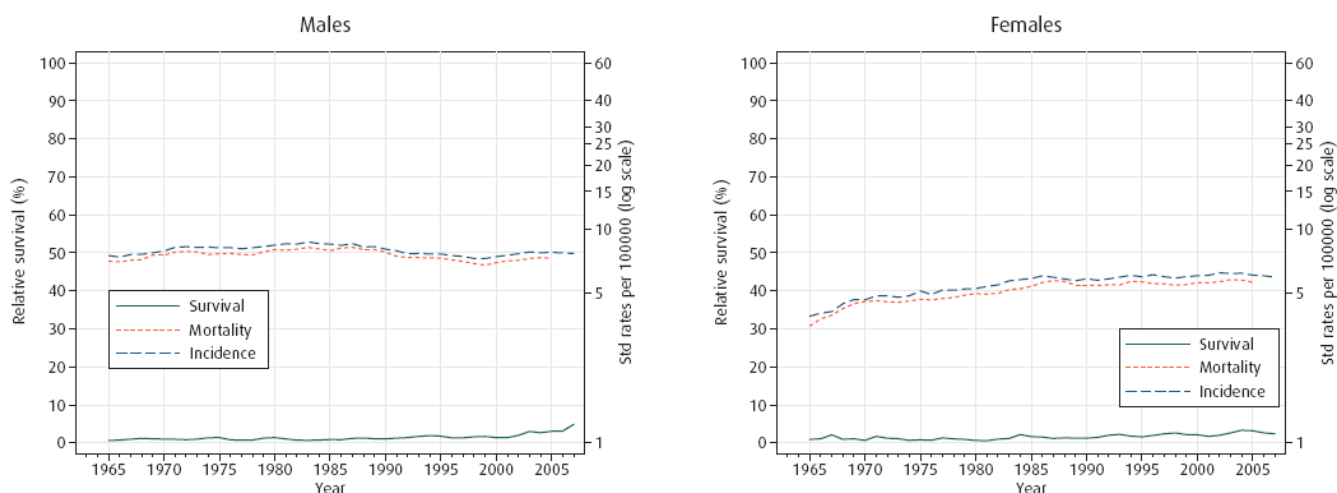
## **Forekomst**

Sykdommen er sjelden før 50 års alder (21). Pankreaskreft utgjør ca 2 % av alle krefttilfeller og er den fjerde hyppigste kreftdødsårsaken. Insidensen for pankreaskreft i 2008 var i Norge på 611 tilfeller, hvorav 304 tilfeller var hos menn og 307 tilfeller hos kvinner. (25) Statistikk fra USA viser at pankreaskreft har økt siden 1930-tallet, men at det har vært ganske stabilt etter 1970-tallet (26).

## Dødelighet

Dødeligheten i 2007 var på 659 (309 menn døde og 350 kvinner døde) (33) og dermed omtrent lik med insidensen i 2007 som var på 678 (341 menn og 337 kvinner) (34). Tallene fra Kreftregisteret viser omtrent det samme som annen kreftstatistikk viser – at mortaliteten er tilnærmet lik insidensen, på grunn av den dårlige prognosen. (25) Gjennomsnittlig overlevelsestid når diagnosen er stilt er på ca 6 måneder (24).

**Figur 1: Trender i alderstandardiserte insidens, mortalitet og 5 års relativ overlevelse (31):**



Figur 1 viser, som nevnt ovenfor, at dødsraten er omtrent lik insidensen. Dette har vært rimelig stabilt i hvert fall de siste 50 år, både hos menn og kvinner. Insidensen er uforandret hos menn samtidig som den har økt noe hos kvinner, men ser ut å ha stagnert siste tiårene. Grafene viser også at insidensen er litt høyere hos menn, men dødeligheten er omtrent like stor.

På grunn av diffuse og sene symptomer vil over halvparten ha metastaser på diagnosetidspunktet. Så langt vitenskapen er kommet nå, så finnes det ingen behandlingsalternativer med god effekt på sykdommen. (23) Her er tall hentet fra Kreftregisteret over femårsoverlevelsen de siste ca 40 år (25):

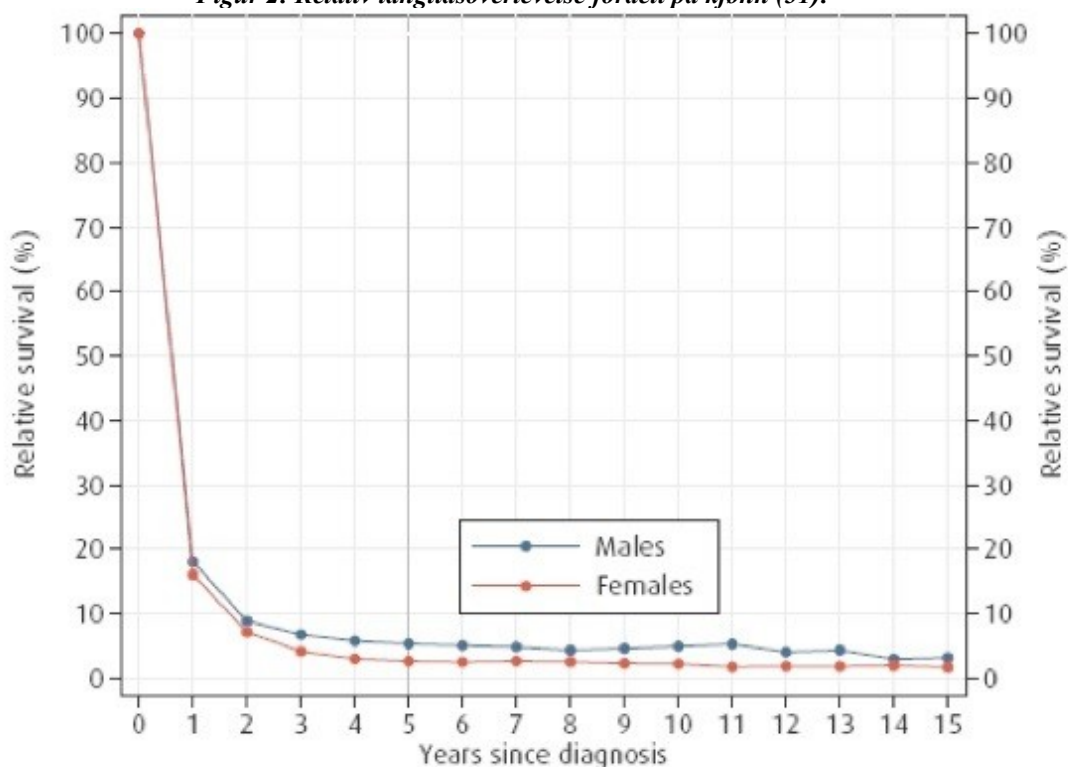
**Tabell nr. 1: Menn – 5 års relativ overlevelse i prosent etter lokalisasjon, stadium og diagnoseperiode (25):**

Stadium	1969-73	1974-78	1979-83	1984-88	1989-93	1994-98	1999-03	2004-08
Total	1,0	1,0	0,9	1,1	1,6	1,7	2,3	4,6
Lokalisert	4,7	3,8	2,2	1,7	2,7	5,5	7,2	20,1
Regional	2,7	2,4	3,7	2,9	4,8	6,3	6,0	8,1
Fjernmetastaser	0,1	0,2	0,1	0,4	0,5	0,4	1,4	1,5
Ukjent	0,0	1,1	3,0	3,0	2,2	1,3	1,6	5,6

**Tabell nr. 2: Kvinner – 5 års relativ overlevelse i prosent etter lokalisasjon, stadium og diagnoseperiode (25):**

Stadium	1969-73	1974-78	1979-83	1984-88	1989-93	1994-98	1999-03	2004-08
Total	1,2	1,0	1,0	1,6	1,9	2,3	2,3	3,1
Lokalisert	4,2	5,3	2,6	2,1	5,2	10,0	10,0	11,6
Regional	4,2	1,2	3,7	5,9	5,8	5,9	3,3	4,6
Fjernmetastaser	0,2	0,2	0,3	0,5	0,2	0,7	0,5	1,1
Ukjent	0,0	0,0	0,0	1,9	1,6	1,5	3,6	3,9

**Figur 2: Relativ langtidsoverlevelse fordelt på kjønn (31):**



Når vi ser på 5års overlevelsen for begge kjønn under ett, så er den forlenget 2-3 % de siste 40 årene, men er fortsatt minimal. Fra ca 1 % til 3,1 % hos kvinner og 4,6 % hos menn. Derimot har overlevelsen økt fra 4,7 % til 20,1 % ved lokalisert kreft i pankreas hos menn. Man kan også nevne at det er en økning i overlevelse hos menn hvis regional spredning fra 2,7 % til 8,1 %, siden 60-tallet.

### **Diagnostisering og behandling**

Ved diagnostisering av pankreaskreft er CT beste metoden. Men også ultralyd, endoskopisk ultralyd, MRCP (ERCP) og MR kan være gode diagnostiske verktøy (32).

Hverken kirurgi, kjemoterapi eller stråleterapi har noen særlig effekt på sykdommen. 15-20 % har lokalisert tumor som kan fjernes ved kirurgi, og kun 20 % av disse lever mer enn 5år (29).

### **Publiserte funn**

Som nevnt har WCRF2007 tatt for seg all forskning som er gjort på området frem til og med året rapporten ble publisert, og vi har søkt opp studiene som er publisert etterpå. Det er blant annet også gitt ut en oversikt i 2008 som tar for seg pankreaskreft og årsaker generelt (35), som også støtter opp om WCRF2007 sin konklusjon.

# Materiale og metode

## *Innsamling av artikler*

Artiklene vi har tatt for oss kan deles inn i to grupper. Den ene gruppen, på 11 artikler, er brukt i arbeidet med kapittelet om sammenhengen mellom pankreaskreft og inntak av rødt kjøtt i WCRF2007 (1). Denne publikasjonen er bredt ansett som den mest autoritære kilden til informasjon om sammenhengen mellom ernæring og kreft og det kan derfor antas at forfatterne har gjort et grundig arbeid med innsamling av artikler og at de har funnet fram til all relevant forskning fram til og med når de avsluttet sitt arbeid. Her er de 11 nevnte artiklene:

### *Kohort*

- Stolzenberg-Solomon 2002 fra Finland (2)
- Nöthlings 2005 fra Hawaii og Los Angeles (3)
- Larsson 2006 fra Sverige (4)
- Michaud 2003 fra USA (5)
- Zheng 1993 fra USA (6)
- Coughlin 2000 fra USA (7)
- Khan 2004 fra Japan (8)

### *Kasus-kontroll:*

- Tavani 2000 fra Italia (9)
- Lyon 1993 fra Utah (10)
- Anderson 2002 fra USA (11)
- Zhang 2005 fra Iowa (12)

Zhang 2005 fokuserer på sammenhengen mellom yrke og pankreaskreft, men har tatt med inntak av rødt kjøtt i sin modell. De har derimot ikke publisert effektestimat for sammenhengen mellom inntaket og pankreaskreft. Denne artikkelens relevans for vår problemstilling begrenses dermed til et utsagn i dens resultatkapittel: "Compared with controls, cases were more likely to have consumed red meat ...". Pga. mangelen på relevant effektestimat velger vi å se bort fra denne artikkelen i vår rapport.

## *Artiklene etter WCRF2007*

For å få med mer og nytt materiale har vi også inkludert en gruppe artikler publisert etter at arbeidet med WCRF 2007 ble avsluttet. Disse fant vi ultimo oktober 2010 ved hjelp av følgende søk i PubMed:

- Søkestreng: "(pancreatic cancer) OR (pancreatic cancer) AND meat"
- Avgrensninger i søket ("limits"):
  - språket måtte være enten norsk, svensk, dansk eller engelsk
  - studien måtte være utført på mennesker
  - rapporten måtte være publisert de siste tre årene (dette for å få med rapporter publisert etter WCRF 2007)

Søket ga under 20 treff. I tillegg til ovennevnte avgrensninger var eneste inklusjonskriterium at rapportene måtte ta for seg sammenhengen mellom inntak av rødt kjøtt og pankreaskreft. Vi endte da opp med følgende ni artikler:

### ***Kohort***

- Stolzenberg-Solomon 2007 fra USA (13)
- Heinen 2009 fra Nederland (14)
- Thiébaud 2009 fra USA (40)
- Lin 2006 fra Japan (41)

### ***Kasus-kontroll***

- Chan 2007 fra San Francisco (15)
- Li 2007 fra Texas (16)
- Anderson 2009 fra Ontario, Canada (17)
- Polesel 2009 fra Italia (18)
- Ghadirian 2010 fra Montreal, Canada (19)
- Lu 2006 fra Kina (42)

Li 2007 (16) tar for seg hvordan inntak av matmutagener påvirker risiko for pankreaskreft, men har ikke publisert noe effektestimert for sammenheng mellom kjøttinntak og pankreaskreft. Vi må derfor velge å se bort fra også denne studien i vår rapport.

Thiébaud 2009 (40) tar for seg sammenhengen mellom fett fra rødt kjøtt og pankreaskreft, og faller derfor litt utenfor. Derfor velger vi å ekskludere den.

Lin 2006 (41) og Lu 2006 (42) ser på kjøtt og ikke spesifikt rødt kjøtt, og de faller dermed også utenfor, og vi ekskluderer studiene.

Ideelt sett skulle innsamlingen av artikler vært i tråd med anbefalingene til Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (20). Vi har fulgt en del av trinnene i deres anbefaling, men ikke alle. Nedenfor følger trinnene vi ikke har fulgt, samt argumenter for hvorfor vi tillot oss å unnlate disse trinnene i innsamlingsprosessen:

- Søke i andre relevante databaser enn Medline (vi søkte kun i Medline via PubMed-grensesnittet)
  - Grunnen til at vi ikke søkte i andre databaser er at kvaliteten på artiklene i andre baser kan være lav, mens artikler i Medline ofte holder høy kvalitet
- Søke gjennom referanselister i alle innsamlede rapporter og andre oversiktsartikler
  - Vi unnlot dette trinnet for artikler publisert før 2007 fordi vi stolte på at forfatterne av WCRF2007 hadde gjort en god nok jobb. Mens for artikler fra og med 2007 er dette utført uten å finne noen relevante artikler.
- Kontakte ressurspersoner på fagfeltet
  - Pga. begrenset tid til arbeidet med denne oppgaven unnlot vi dette trinnet
- Lete etter upublisert materiale og artikler på alle språk
  - Det at artikler ikke er publisert på engelsk kan indikere at kvaliteten er lav. Det kan også argumenteres for at skandinaviske artikler gjennomsnittlig er av høy kvalitet og derfor kan inkluderes. Vi hadde heller ikke ressurser til å oversette fremmedspråklige artikler



## Oversikt over inkluderte artikler

Tabell 5 og 6 viser alle artiklene vi har vurdert og viktig informasjon om de enkelte artiklene. Informasjonen i disse tabellene ble samlet inn ved at vi som har skrevet denne oversiktsartikkelen gikk gjennom rapportene hver for oss, noterte ned informasjonen som var av interesse og sammenlignet hverandres innsamlede informasjon for å sjekke at det var overensstemmelse i det vi hadde notert oss. Forklaring av tabellene er ført opp under tabellene.

Blant annen informasjon er effektestimater fra de ulike artiklene presentert i tabell 5 og 6. Flere studier prøvde ut flere statistiske modeller i sitt forsøk på å finne det mest virkelighetsnære effektestimater. For en del av studiene ble ikke den mest avanserte modellene de hadde prøvd ut benyttet for å produsere det endelige publiserte effektestimater. Her følger en oversikt over modeller som ble testet i de ulike artiklene. Hvis ikke annet er nevnt har vi i tabell nr. 5 og 6 valgt å presentere effektestimater fra modellen med flest variabler:

### Kasus-kontrollstudiene

**Tabell nr. 3**

Studie	Modeller	
Ghadirian 2010 (19)	Multivariabeljustert*	
Anderson 2009 (17)	Enkel* <sup>^</sup>	Multivariabeljustert (effektestimater ikke publisert fordi det viste seg at faktorene i modellen ikke var konfunderende)
Polesel 2009 (18)	Multivariabeljustert*	
Chan 2007 (15)	Enkel	Multivariabeljustert*
Anderson 2002 (11)	Multivariabeljustert*	Multivariabeljustert (med flere faktorer som viste seg å ikke være konfunderende)
Tavani 2000 (9)	Multivariabeljustert*	
Lyon 1993 (10)	Multivariabeljustert*	

<sup>^</sup> Det vi her kaller enkel modell er justert kun for noen få faktorer, eksemplvis alder, kjønn, energiinntak, mens multivariabelmodellene er justert for flere faktorer

\* Dette er modellene som vi har presentert i tabell 5 og 6

### Kohortstudiene

**Tabell nr. 4**

Studie	Modeller		
Heinen 2009 (14)	Enkel <sup>^</sup>	Multivariabeljustert*	
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	Enkel*	Multivariabeljustert (ved å fjerne faktorer i den multivariabeljusterte modellen som enten ikke var assosiert med både eksponering og utfall, ikke forandret effektestimater med 10% eller ikke var generelt ansett som konfunderende faktor kom de fram til den enkle modellen). Vi valgte den enkle fordi de ikke hadde publisert effektestimater samlet for begge kjønn fra den multivariabeljusterte modellen og fordi de hadde en fornuftig framgangsmåte for å finne faktorer som faktisk ikke var konfunderende	
Larsson 2006 (4)	Enkel	Multivariabeljustert*	
Nöthlings 2005 (3)	Enkel	Multivariabeljustert*	Nok en multivariabeljustert (med enda flere faktorer, der det viste seg alle faktorene kun påvirket effektestimater marginalt, estimater ble derfor ikke publisert)
Khan 2004 (8)	Enkel*	Multivariabeljustert (det viste seg at alder og røyking var eneste faktorer som var konfunderende i denne kohorten og derfor publiserte de kun estimater fra den enkle modellen, som justerte for disse to faktorene)	
Michaud 2003 (5)	Multivariabeljustert	Multivariabeljustert* med tilleggsjustering for glykemisk belastning	
Stolzenberg 2002	Enkel*	Multivariabeljustert (estimat ikke publisert da det viste seg at kun faktorene i den enkle modellen tilfredsstilte følgende krav: assosiert med både eksponering og utfall, chi-kvadrat $p \leq 0.20$ i den fulle modellen, endret estimatet med minst 10% eller økte presisjonen på estimatet ved å smalne konfidensintervallet. Dette tilsier altså at ingen av tilleggsfaktorene i den multivariabeljusterte modellen var konfunderende)	
Coughlin 2000 (7)	Enkel	Multivariabeljustert*	
Zheng 1993 (6)	Multivariabeljustert*		

<sup>^</sup> Det vi her kaller enkel modell er justert kun for noen få faktorer, eksemplvis alder, kjønn, energiinntak, mens multivariabelmodellene er justert for flere faktorer

\* Dette er modellene som vi har presentert i tabell 5 og 6

Følgende faktorer ble i noen av artiklene vurdert som potensielle konfunderende faktorer, men var kun inkludert i én eller et fåtall av artiklene, ble ikke nødvendigvis tatt med i endelig

modell, og er derfor ikke ført opp i våre tabeller (tabell nr. 5 og 6): Hormonell status, høyde, abdominal fedme, H.pylori-infeksjon, totalt proteininntak, inntak av melkeprodukter, inntak av kaffe, oppfattelse av egen helse, helseutdannelse, menopausal status, glykemisk belastning, høyde, kirurgisk fjernet galleblære, bosatt i land eller by, yrke, inntak av dyrefett og religion.

**Tabell nr. 5: Oversikt over kasus-kontrollstudiene**

Artikkel	Alders-intervall		Gruppestr.		Sykehus/ populasjon	Sted	Tidsrom for kasus- innsamling	Rekruteringsmetode/sted		Effektmål og 95% CI (a)	Justert for (c)														
	Kasus	Kontroll	Kasus	Kontroll				Kasus	Kontroll		Kj.	Alder	BM I	Arv (b)	Alkohol	Andre sykd.	Røyk	Energi	Rase	Fettint.	Utdannelse	Fys. aktivitet	Frukt /grønt	Folat	
Ghadirian 2010 (19)	35-79	35-79 (+/-5år)	179	239	Sykehus	Montreal, Canada	Ikke oppgitt	19 fransktalende sykehus i Greater Montreal	Tilfeldig tilringing i området rundt kasus. Brev til de villige og matchende	OR = 2.24 (1.11-4.52) (d)	ja	ja	ja	-	-	DiM	ja	ja	-	-	-	-	-	-	-
Anderson 2009 (17)	<80	<75	422	312	Populasjon	Ontaria, Canada	2003-2007	RCA(f)	Tilfeldig utvalg fra liste samt tilfeldig oppvinning. Deretter tilsendt spørreskjema.	OR = 1.49 (0.98-2.28) (e)	-	ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Polesel 2009 (18)	34-80	34-80	326	652	Sykehus	Pordenone- provinsen og Milanområdet, Italia	1991-2008	De største sykehusene i studieområdet	Akutt pas. på samme sykehus.	OR = 1.99 (1.18-3.36) (menn)	ja	ja	ja	-	ja	DM	ja	ja	-	-	ja	-	-	-	-
Chan 2007 (15)	21-85		532	1701	Populasjon	Seks områder i San Francisco's Bay Area	1995-1999	RCA(f)	Tilfeldig valgt i samme områdene (noen utenfor) og kontakten på telefon for intervju med spørreskjema	OR = 1.3 (0.9- 1.8)	ka	ja	kat	-	-	DM	kat	kat	kat	-	kat	-	frukt&grøns (kat)	-	
Anderson 2002 (11)	20<	20-64	193	676	Sykehus	Nordre midtvestlige USA	1994-1998	Alle sykehusene i Minneapolis og St. Paul, MN, samt Mayo Clinic	Valgt tilfeldig fra førerkortlister (<65) og listene til US Helath Care Financing Administration (≥65)	Ikke signifikant sammenheng (verdier ikke oppgitt)	ja	ja	-	-	-	DM	kont(pa kkeår)	-	ja	ja	ja	-	-	-	
Tavani 2000 (9)	<75		362	7990	Sykehus	Milan	1983-1996	De fire største undervisningssykehusene i Milan	Akutt pas. på samme sykehus.	OR = 1.6 (1.2- 2.1)	ja	kat	-	-	kat	-	kat	-	-	-	kat	-	frukt(kat),gr øns.(kat)	-	
Lyon 1993 (10)	alle		149	363	Populasjon	Utah	1984-1987	Utah Cancer Registry (oftest 3-6mnd e. Dx)	Random digit dialling i Utah (40-64) og tulfeldig utvalg fra lister (65- 79)	OR = 1.41 (0.72-2.75) (menn)	-	kont	-	-	kont	-	kat	-	-	-	-	-	-	-	
										OR = 1.44 (0.65-3.20) (kvinner)	-	kont	-	-	kont	-	kat	-	-	-	-	-	-		

Forklaring til tabell 5:

(a) For begge kjønn samlet, og for modellen med flest variabler (i artikler der estimater fra flere modeller er publisert) dersom ikke annet er spesifisert

(b) Pankreaskreft i nær familie eller kreft generelt hos førstegradsslektninger

(c) Disse faktorene er justert for i modellen som ga effektestimatet vi har ført opp for den aktuelle studien

(d) Kun lam, kalv og vilt

(e) Denne verdien er fra en modell med kun aldersjustering fordi estimatet fra den mer komplekse modellen i denne artikkelen ikke ga sterkere sammenheng enn den enkle og derfor ikke ble publisert

(f) Rapid Case Ascertainment-metoden går ut på at cancer registrars drar ut til sykehusene og får registrert kasusene raskt. Det gjør at man i kasus-kontroll studier kan kontakte dem før de dør.

**Tabell nr. 6: Oversikt over kohortstudiene**

Artikkel	Alders-intervall	Gruppestr.		Sted	Tidsrom for kasusinnsamling	Tid for baseline spørreskjema	Kohortnavn og rekrutteringsmetode	Effekt mål og 95% CI (a)	Justert for (e)														
		Kasus	Kohort						Kj.	Alder	BM I	Arv (b)	Alkohol	Andre syk.	Røyk	Energi	Rase	Fettint.	Utdannelse	Fys. aktivitet	Frukt /grønt	Folat	
Heinen 2009 (14)	55-69	408 (Sub-kohort)	Subkohort 5000 (120852)	204 kommuner i Nederland	1986-1999	1986	Netherland Cohort Stud: Sp. Skjema i posten	RR = 0.75 (0.52-1.09)	Ja	kont	kont	-	kat	DM, hypetensjon	di, kat, kont	kont	-	-	-	-	-	grøns(ko nt), frukt(kon t)	-
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	50-71	836	537302	6 delstater (California, Florida, Louisiana, New Jersey, North Carolina og Pennsylvania) og 2 byer (Atlanta, GA og Detroit, MI)	1995-2000	1995-1996	NIH-AARP Diet and Health Study: Sp.skjema i posten	HR = 1.06 (0.83-1.35)	ja	kont (f)	-	-	-	-	kat	-	-	tot (kont)	-	-	-	-	-
Larsson 2006 (4)	39-76	172	61433	Fylkene Uppsala og Västmanland i Midt-Sverige	1987-2004	1987-1990 og 1997	The Swedish Mammography Cohort: Sp.skjema i posten	HR = 1.73 (0.99-2.98) (kvinner) (d)	kun kvinner	kat (g)	kat	-	kat	-	kat	kont	-	-	kat	-	-	kat	-
Nöthlings 2005 (3)	45-75	487	190545	Hawaii og Los Angeles	1993-2001	1993-1996	Multiethhnic Cohort Study: sp.skjema i posten	RR = 1.45 (1.19-1.76)	-	kont (f)	-	di	-	DM	kat	ja	ja	-	-	-	-	-	-
Khan 2004 (8)	40-97	12	3158	60 områder i Hokkaido, Japan	1984-2002	1984-1985	(Inget egetnavn): Intervju av pers. >40 år i tilfeldige husholdn.	(c) RR = 1.4 (0.4-4.8) (menn)	-	ja	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-	-	-	-
								(c) RR = 2.7 (0.8-8.9) (kvinner)	-	ja	-	-	-	-	ja	-	-	-	-	-	-	-	-
Michaud 2003 (5)	30-55	178	88802	USAs 11 mest folkerike delstater: California, Connecticut, Florida, Maryland, Massachusetts, Michigan, New Jersey, New York, Ohio, Pennsylvania and Texas	1976-1998	1976	The Nurses Health Study: Sp.skjema i posten	RR = 0.87 (0.46-1.65)	kun kvinner	kat (h)	kat	-	-	DM	kont	kat	-	-	-	kont	-	-	-
Stolzenberg-Solomon 2002	50-69	163	27111	14 naboområder i sørvestre Fiinland	1985-1997	1985-1988	ATBC Study Cohort: Sp.skjema i posten	HR = 0.95 (0.58-1.56)	kun menn	ja	-	-	-	-	kont	kont	-	-	-	-	-	-	-
Coughlin 2000 (7)	30<	3751	1,2mill	50 delstater i USA	1982-1996	1982	American Cancer Society's Cancer Prevention Study II: frivillige rekrutterere	RR = 1.1 (0.9-1-2) (menn)	-	ja	ja	ja	ja	DM, tidl. gallestein	kont	-	kat	-	kont	-	-	grøns(ko nt),sitrusf rukter og -juicer	-
								RR = 0.9 (0.8-1.1) (kvinner)	-	ja	ja	ja	ja	DM, tidl. gallestein	kont	-	kat	-	kont	-	-	grøns(ko nt),sitrusf rukter og -juicer	-
Zheng 1993 (6)	35<	57	17818	California, New Jersey, Washington, and the north central states of Michigan, Minnesota, Missouri, North Dakota, Ohio, og Wisconsin	1966-1986	1966	(Inget egetnavn): Sp.skjema i posten til alle lutheranske menn med livsforsikring i Lutheran Brotherhood Insurance Society	RR = 2.4 (1.0-6.1)	kun menn	ja	-	-	kat	-	kat	kat	-	-	-	-	-	-	-

Forklaring til tabell 6:

- (a) For begge kjønn samlet, og for modellen med flest variabler (i artikler der estimerer fra flere modeller er publisert) dersom ikke annet er spesifisert
- (b) Pankreaskreft i nær familie.
- (c) Her har de definert rødt kjøtt som alt kjøtt utenom kylling
- (d) Denne verdien er basert på ny spørreskjemarunde en del år etter base-line i den aktuelle studien der de i den nye runden tok med en del flere faktorer; base-line verdien er HR =1.33 (0.77-2.31)
- (e) Disse faktorene er justert for i modellen som ga effekttestimatet vi har ført opp for den aktuelle studien
- (f) "Cox proportional hazard models, with age as the underlying time metric..."
- (g) "Age in months an the year of entry into the cohort were used as stratification variables in the Cox model."
- (h) "Risk ratios adjusted for potential confounders were estimated using Cox proportional hazard models stratified on age in years."

Felles forklaring til tabell 5 og 6:

"-" = de har ikke skrevet at de har justert for aktuell faktor (vi har ikke funnet informasjonen selv etter grundige gjennomganger av aktuell artikkel og i visse tilfeller også av andre artikler som beskriver resultatene fra den aktuelle studien)

"kat" = kategorisk justering

"kont" = kontinuerlig justering

"di" = dikotom justering

"ja" = de har justert for aktuell faktor, men ikke sagt noe om type justering.

"DM" = Diabetes Mellitus

# Resultat

## Artiklene fra WCRF2007

Konklusjonen til WCRF2007 er at det er begrenset og kun antydningssvis dokumentasjon for økt risiko for pankreaskreft med økende inntak av rødt kjøtt (der definisjon av rødt kjøtt er biff, svin, lam og geit, fra husdyrhold).

Tabell nr. 7

Rapport	Effektestimat	Studiedesign
Anderson 2002 (11)	Ikke signifikant økt risiko *	Kasus-kontroll
Tavani 2000 (9)	OR = 1.6 (1.2-2.1)	Kasus-kontroll
Lyon 1993 (10)	Menn: OR = 1.41 (0.72-2.75)	Kasus-kontroll
	Kvinner: OR = 1.44 (0.65-3.20)	
Larsson 2006 (4)	HR = 1.73 (0.99-2.98)	Kohort
Nöthlings 2005 (3)	RR = 1.45 (1.19-1.76)	Kohort
Khan 2004** (8)	Menn: RR = 1.4 (0.4-4.8)	Kohort
	Kvinner: RR = 2.7 (0.8-8.9)	
Michaud 2003 (5)	RR = 0.87 (0.46-1.65)	Kohort
Stolzenberg-Solomon 2002 (2)	HR = 0.95 (0.58-1.56)	Kohort
Coughlin 2000 (7)	Menn: RR = 1.1 (0.9-1.2)	Kohort
	Kvinner: RR = 0.9 (0.8-1.1)	
Zheng 1993 (6)	RR = 2.4 (1.0-6.1)	Kohort

\* Verdier ikke publisert

\*\* Denne studien har brukt "Kjøtt utenom kylling" istedet for "rødt kjøtt"

I denne tabellen ser vi at 7 av de 10 effektestimatene er på over én, men kun 2 av disse 7 viser signifikant økt risiko. I WCRF2007 finner vi følgende utsagn: "Nesten alle studier viste økt risiko ved økt inntak" (1). Utsagnet gjelder altså inntak av rødt kjøtt, og fremhever det faktum at selv om det er få av resultatene som er statistisk signifikante, er trenden allikevel at det er en økt risiko ved økt inntak. I studiene som ikke har statistisk signifikante effektestimater, må det tas med i betraktningen at mangelen på statistisk signifikans kan komme av at studien ikke hadde et tilstrekkelig høyt antall deltakere og derfor ikke tilstrekkelig høyt antall kasus. Her følger en oversikt over antall kasus i studiene som ikke viste statistisk signifikant økt risiko:

- Anderson 2002 (11): 193 kasus
- Larsson 2006 (4): 172 kasus
- Lyon 1993 (10): 149 kasus
- Khan 2004 (8): 12 kasus
- Coughlin 2000 (7): 3751 kasus
- Zheng 1993 (6): 57 kasus

To artikler (8, 6) har veldig lavt antall kasus, hvilket gjør at disse vektlegges mindre.

De resterende 2 studienes effektestimater viser redusert risiko, men disse er ikke statistisk signifikante. Her følger en oversikt over antall kasus i disse studiene:

- Stolzenberg-Solomon 2002 (2): 163 kasus
- Michaud 2003 (5): 178 kasus

Nedenfor følger en gjennomgang av resultatene, i form av effektestimater, for de ulike artiklene som er inkludert i WCRF2007. Syv kohortstudier og fire kasus-kontrollstudier undersøkte om det er en sammenheng mellom rødt kjøtt og pankreaskreft.

Fra de 7 kohortstudiene kunne vi hente ut 9 effektestimater hvorav 6 viste økt risiko for de med høyest inntak sammenliknet med de med lavest inntak. Ett av disse effektestimatene var statistisk signifikant og to viser en statistisk signifikant trend. En studie (5) rapporterte en ikke-signifikant økt risiko som var veldig nært til ingen effekt i det hele tatt (denne studien hadde 88.802 deltakere). WCRF2007 fant at metaanalyse var mulig på to av kohortstudiene (5, 2) og ga et summarisk effektestimat på 1.00 (95% CI 0.95–1.05) per 20g/dag i inntak av rødt kjøtt, uten heterogenitet. Disse to var de eneste kohortstudiene med effektestimat < 1.0. De resterende seks effektestimatene var >1,0: 1.45 (95% CI 1.19–1.76) (3), 1.73 (95% CI 0.99–2.98; viser som nevnt en trend til statistisk signifikans, dog ikke klar), (4) 2.4 (95% CI 1.0–6.1; helt på grensen til statistisk signifikans) (6), 1.1 (95% CI 0.9–1.2) (7), 1.4 (95% CI 0.4–4.8) for menn og 2.7 (95% CI 0.8–8.9) for kvinner (8).

Alle 4 kasus-kontrollstudier viste økt risiko for de med høyest inntak når sammenliknet med de med lavest inntak. Av de 4 effektestimatene vi kunne hente ut fra disse artiklene var ett statistisk signifikant. WCRF fant her at metaanalyse var mulig ved tre av kasus-kontrollstudiene (9, 11, 12), som ga et summarisk effektestimat på 1.11 (95% CI 1.08–1.15) per 20g/dag, uten heterogenitet.

Data fra kohortstudier er mindre konsistent enn fra kasus-kontrollstudier. Man kan konkludere med at bevisene for at rødt kjøtt er en risikofaktor for pankreaskreft er begrensede og kun antydende.

## Artiklene etter WCRF2007

Tabell nr. 8

Rapport	Effektestimat	Studiedesign
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	HR = 1.06 (0.83-1.35)	Kohort
Chan 2007 (15)	OR = 1.3 (0.9-1.8)	Kasus-kontroll
Heinen 2009 (14)	RR = 0,75 (0.52-1.09)	Kohort
Polesel 2009 (18)	OR = 1.99 (1.18-3.36)	Kasus-kontroll
Anderson 2009 (17)	OR = 1.49 (0.98-2.28)	Kasus-kontroll
Ghadirian 2010 (19)	OR = 2.24 (1.11-4.52)*	Kasus-kontroll

\*Kjøtt fra lam, kalv og vilt

I denne tabellen ser vi at 5 av 6 artikler har effektestimater over én og dermed viser økt risiko. 2 av disse 5 studiene angir signifikant økt risiko. Altså ser vi også i denne gruppen av artikler en trend mot økt risiko. Igjen er det et spørsmål om manglende statistisk signifikans er pga. studiens størrelse eller ikke. Her følger en oversikt over antall kasus, som alle kan sies å være tilfredsstillende:

- Stolzenberg-Solomon 2007 (13): 836
- Chan 2007 (15): 532
- Polesel 2009 (18): 326
- Anderson 2009 (17): 422
- Ghadirian 2010 (19): 179

En artikkel (Heinen 2009 (14)) viser redusert risiko men denne er ikke statistisk signifikant. Antall kasus er 408.

De 2 kohortene viser et sprikende resultat, men det trekker i retning av at det ikke er en tendens til økt risiko. Effektestimatene er 1.06 (95% CI: 0.83-1.35) (13) og 0,75 (95% CI: 0.52-1.09) (14). Altså ingen statistisk signifikans i økt eller i redusert risiko. Dette når de med høyest inntak er sammenliknet med de med lavest inntak.

De 4 kasus-kontrollstudiene viste derimot økt risiko alle sammen. Effektestimatene for gruppene med høyest inntak av rødt kjøtt sammenliknet med de med lavest inntak er: 1.3 (95% CI: 0.9-1.8) (15), 1.99 (95% CI: 1.18-3.36) (18), 2.24 (95%CI: 1.11-4.52) (19), 1.49 (95% CI: 0.98-2.28) (17). Den første er ikke statistisk signifikant, de to neste viste statistisk signifikans mens den siste ikke er statistisk signifikant.

Artiklene etter WCRF2007 viser et lignende helhetsbilde som artiklene som ble inkludert i WCRF2007: Dataene fra kohortstudiene er mer sprikende enn fra kasus-kontrollstudiene. Når alle artiklene ses under ett ser det ut til data for at rødt kjøtt er en risikofaktor for pankreaskreft er begrensede og kun antydende.

Det bør nevnes at denne vurderingen kun er basert på effektestimatene. For en grundigere vurdering av resultatene, hvor også artiklenes kvalitet, eller validitet, tas med, se kapittelet ”Diskusjon”.

## ***Oversikt over resultatene***

Studier med effektestimat (RR, HR, OR) > 1,0:

**Tabell nr. 9**

Statistisk signifikante	4 (1 kohort, 3 kasus-kontroll)
Statistisk ikke signifikante	8 (4 kohort, 4 kasus-kontroll)

Av disse kan det nevnes at Stolzenberg-Solomon 2007 (13) ha nært ingen effekt med HR = 1.06.

Studier med effektestimat (RR, HR, OR) < 1,0:

**Tabell nr. 10**

Statistisk signifikante	0
Statistisk ikke signifikante	3 (3 kohort)

Av disse kan det nevnes at Stolzenberg-Solomon 2002 (2) har nært ingen effekt med HR = 0.95.

I tillegg til ovennevnte 15 studier, kommer kohortstudien Coughlin 2000 (7) som har to, ikke statistisk signifikante, effektestimater der begge viser nært ingen effekt: HR = 1.1 for menn og HR = 0.9 for kvinner.

I denne oversikten ser vi, som nevnt tidligere at en overvekt av studiene viser økt risiko ved økt inntak og av disse er 1/3 statistisk signifikante. Av de som viser redusert risiko er ingen statistisk signifikante.



# Diskusjon

## *Sammendrag av resultatene*

På bakgrunn av de presenterte artiklene finner vi at det foreligger et noe sprikende resultat. Av studiene vi har gått igjennom har 12 av 16 funnet en økt risiko for pankreaskreft i gruppene med høyest inntak sammenlignet med gruppene med lavest inntak (se resultatkapittelet for detaljer).

4 av disse 12 studiene (Tavani 2000 (9), Nöthlings 2005 (3), Polesel 2009 (18), Ghadirian 2010 (19)) fant statistisk signifikant økning i risiko, da et 95 % konfidensintervall for effektestimaterne i disse artiklene ligger over 1,0.

8 av undersøkelsene viser at det er økning i risiko som ikke er statistisk signifikant (Anderson 2002 (11), Larsson 2006 (4), Lyon 1993 (10), Khan 2004 (8), Zheng 1993 (6), Chan 2007 (15), Stolzenberg-Solomon 2007 (13), Anderson 2009 (17)), da konfidensintervallet for effektmålene inneholder 1,0. Som nevnt i resultatkapittelet viser nesten alle undersøkelsene en økt risiko, selv om ikke alle er statistisk signifikante.

1 av studiene (Coughlin 2000 (7)) presenterer to, statistisk ikke signifikante, effektestimater der det ene viser økt (menn) og det andre viser redusert risiko (kvinner), men hvor begge viser nær ingen effekt.

3 av de totalt 16 artiklene viser redusert risiko for pankreaskreft ved høyeste versus laveste inntak av rødt kjøtt, men ingen av disse 3 effektestimaterne er statistisk signifikante.

Vi skal nå vurdere viktige momenter og aspekter ved de enkelte artiklene som kan ha affisert validiteten av resultatene.

## *Artiklenes validitet*

Effektestimaterne fra de ulike artiklene er lagt fram i kapittelet "Resultat" og i tabell nr. 5 og 6 i kapittelet "Materiale og metode". Nedenfor følger en gjennomgang og diskusjon av grunnlaget for disse verdiene for hver enkelt artikkel for å bedre kunne vurdere disse verdienes validitet.

## **Innledende om validitet**

Grunnlaget for verdiene, effektmålene, ligger i studiene som rådataene til beregning av verdiene hentes fra. Validiteten av effektestimateret avgjøres både av overordnet valg av studiedesign (i denne sammenhengen: kohort versus kasus-kontroll), gjennomførelse av studien og av hvordan artikkelforfatterne har tatt høyde for feil som oppstår under gjennomførelsen av studien. Disse tre aspektene gjennomgås nedenfor for alle artiklene vi har med i vår oversikt.

## **Studiedesign**

De ulike studiene vi har sett på har enten brukt kohort eller kasus-kontroll som studiedesign. I vårt materiell har vi 9 kohortstudier og 7 kasus-kontrollstudier. Kohortstudier anses å være den beste observasjonelle studiedesign, mens kasus-kontrollstudier blir ansett for å være nest best. Oftest er det lettere og billigere å utføre kasus-kontrollstudier, men validiteten er ikke like høy som ved en kohortstudie. En grunn til dette er at studiepopulasjonen er valgt ut på

bakgrunn av sykdommen, og det er da blant annet vanskelig å si hva som kom først – sykdommen eller eksponeringsfaktoren. Kasus-kontrollstudier er derimot bra når det er sjeldne tilstander som studeres. Dette fordi kohorter kan ha problemer med å få nok kasus, hvilket kan gå ut over effekttestimatenes presisjon ved å gi stor varians. For sjeldne sykdommer trengs store kohorter for å få nok kasus. Pankreaskreft er en sjelden tilstand (se innledning). Begge typer design er altså egnet som verktøy i vurderingen av sammenhengen mellom ernæring og pankreaskreft, men kohortstudiene, forutsatt et tilstrekkelig antall kasus, må tillegges mer vekt enn kasus-kontrollstudiene pga. deres høyere validitet. Ved valg av kohort som studiedesign må man også ha med i vurderingen av validitet at sykdommen allerede kan ha startet i noen medlemmer ved starten av studien, hvilket kan gi skeive resultater (se forøvrig avsnittet ”Eksklusjon av tidlige kasus i kohortstudiene”). Når kasus-kontrollstudier brukes til å undersøke sammenhengen mellom kosthold og kreft er det også viktig å huske at recall-bias og seleksjonsbias kan svekke validiteten (se forøvrig hhv. avsnittene ”Recall bias” og ”Seleksjonsskjevhet”).

Følgende av studiene er kasus-kontrollstudier:

Ghadirian 2010 (19), Polesel 2009 (18), Anderson 2009 (17), Chan 2007 (15), Tavani 2000 (9), Anderson 2002 (11), Lyon 1993 (10)

Følgende av studiene er kohort-studier:

Heinen 2009 (14), Stolzenberg-Solomon 2007 (13), Stolzenberg-Solomon 2002 (2), Nötlings 2005, Michaud 2003 (5), Larsson 2006 (4), Khan 2004 (8), Coughlin 2000 (7), Zheng 1993 (6)

## **Oppfølgingstid for kohortene**

Angående oppfølgingstiden til kohortene så er det viktig at tidsrommet er langt nok til at utfall av pankreaskreft får tid til å oppstå. Det er vanskelig å avgjøre hvor lang tid som her er anbefalt som nedre grense, og litteraturen gir oss heller ikke noe klart svar på det. I artiklene varierer det mellom 5 og 22 år. Vi vurderer det til at oppfølgingstidene i artiklene nedenfor er tilstrekkelige. De fleste ligger nært 10 år. Det kan allikevel argumenteres for at jo lenger oppfølgingstiden er, desto bedre. En forutsetning for at denne påstanden skal holde er at andre faktorer, så som frafall og kostholdsendringer blant deltagerne etter baseline, ikke affiserer validiteten av effekttestimatene. Her kan det raskt nevnes at Larsson 2006 (4), som eneste studie blant de vi har sett på, har prøvd å unngå en slik affeksjon ved å gjøre oppdatert spørreundersøkelse en del år etter baseline, hvilket kan bidra til å øke denne studiens validitet.

## Oppfølgingstid for kohortene

Tabell nr. 11

Artikkel	Varighet	Personår	Kohortstr.	Alder v. inklusjon	Antall kasus
Heinen 2009 (14)	13,3 år (1986-1999)	Ikke rapportert	5000	55-69	408
Larsson 2006 (4)	7 år (1987-2004)	941218	36616	39-76	172
Stolzenberg-Solomon 2002 (2)	12 år (1985-97)	260006	27111	50-69	163
Zheng 1993 (6)	20 år (1966-86)	286731	17818	>35	57
Khan 2004 (8)	8 år (1984-2002)	Sier de har regnet ut personår for hvert subjekt, men oppgir ikke tallet	3158	40-97	12
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	5 år (1995-2000)	Måtte her summere for alle inntakskvintilene: 2398743	537302	50-71	836
Nöthlings 2005 (3)	8 år (1993-2001)	Ikke rapportert	190545	45-75	487
Coughlin 2000 (7)	14 år (1982-96)	Ikke rapportert	1200000	>30	3751
Michaud 2003 (5)	22 år (1976-98)	Måtte her summere for alle inntakskvintilene: 1545782	88802	30-55	178

## Systematiske feil

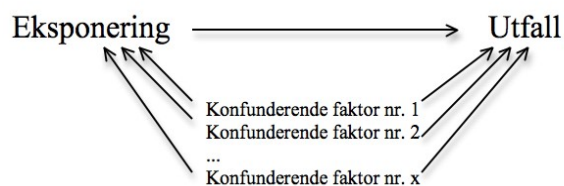
Det er en relativt stor enighet om hvilke kilder til systematiske feil, eller bias, som bør unngås og som studiedesignere forventes å ta høyde for:

- Konfunderende faktorer
- Seleksjonsskjevhet
- Frafallsskjevhet
- Informasjonsskjevhet
  - Skjevhet ved måling av eksponisjon
  - Skjevhet ved måling av utfall

## Konfunderende faktorer

Å ikke justere for kjente risikofaktorer i epidemiologiske studier kan føre til konfundering, som reduserer validiteten drastisk. Konfundering er et fenomen som kan oppstå når man undersøker sammenheng mellom eksponering for risikofaktor (her: rødt kjøtt), og utfall (her: pankreaskreft). Hvis sammenhengen man finner ikke ene og alene skyldes den risikofaktoren man ser på, har det oppstått konfundering. Utfallet kan da potensielt være uten sammenheng med den risikofaktoren man trodde, og kun ha sammenheng med den såkalte konfunderende risikofaktor. Eventuelt kan utfallet ha sammenheng med begge, både den opprinnelig mistenkte risikofaktor og den konfunderende risikofaktor. Ved hjelp av statistiske metoder kan man få svar på hvilke eksponeringsfaktorer som konfunderer resultatet. Konfundering fører til en misvisning og skjevhet, eller såkalt "bias" som gjør at effektestimatet som produseres viser en enten sterkere eller svakere sammenheng enn det som faktisk eksisterer.

En eksponeringsfaktor skal i teorien ha sammenheng med både eksponering og utfall for å kunne kalles en konfunderende faktor.



Vurderingen av hvilke eksponeringer som faktisk er konfunderende faktorer i en gitt studie, kan være vanskelig. Vi har i vårt arbeid med denne oversiktsartikkelen ikke selv gjort denne vurderingen, men forholder oss i stedet til det vi har funnet i litteraturen (se Risikofaktorer i kapittelet ”Innledning”), WCRF2007 og resten av de innsamlede artiklene om hvilke faktorer som kan anses som sannsynlig konfunderende.

De ulike artiklene vi har sett på skiller seg ganske kraftig med hensyn på hvilke potensielt konfunderende faktorer de justerer for. Som nevnt tidligere er for eksempel røyking ansett å være en sikker risikofaktor, så dersom det ikke justeres for denne faktoren vil resultatet fra aktuell artikkel ikke ha høy validitet. Henviser ellers til innledningen hvor risikofaktorer er beskrevet.

Nedenfor tar vi systematisk for oss de ulike viktige konfunderende faktorene og ser hvilke studier som har justert for, eventuelt ikke har justert for, disse. I tabell nr. 5 og 6 har vi samlet alle faktorer de enkelte studiene har justert for. Vi har prøvd å gjengi hvor detaljert justeringen er på den måten at vi har angitt om det i justeringen er brukt kontinuerlige, kategoriske eller dikotome variabler for faktoren det gjelder.

Dikotom betyr at justeringen baseres på en inndeling i enten ”ja” eller ”nei” (f.eks. røyker vs. ikke-røyker), kategorisk angir inndeling i kategorier med definert mengde eksponering, mens kontinuerlig angir hvor mye per tid, over tid. Dikotom justering er minst bra, eller den minst informative justeringsmetoden siden vi da ikke vet noe om mengde og tid, mens kategorisk og kontinuerlig justering er bedre fordi det tas høyde for mer informasjon.

**Røyking:** Alle studier har justert for denne konfunderende faktoren, som kan ses på å være en av de viktigste konfunderende faktorene (se innledning). Å ikke justere for denne vil kunne gå sterkt ut over validiteten.

De studiene som angir dikotom justering er: Ghadirian 2010 (19), Polesel 2009 (18), Khan 2004 (8). Heinen 2009 (14) angir både dikotom, kategorisk og kontinuerlig verdi.

Studiene som angir kategorisk justering er: Chan 2007 (15), Tavani 2000 (9), Lyon 1993 (10), Stolzenberg-Solomon 2007 (13), Larsson 2006 (4), Nöthlings 2005 (3), Zheng 1993 (6).

Studiene som angir kontinuerlig justering er: Michaud 2003 (5), Stolzenberg-Solomon 2002 (2), Coughlin 2000 (7)

Anderson 2009 (17) har ikke publisert effekttestimat for den modellen som justerte for røyking fordi det viste seg at faktorene i modellen ikke var konfunderende. De har kun publisert effektestimater for en enkel modell uten justering for røyk.

Studiene som her ikke nevnes, angir ikke type justering.

**Alder:** Alle studier har justert for dette. Noe annet ville vært svært negativt for validiteten, da det alltid er økt dødelighet og sykdom ved økt alder. Altså, jo større fordelingen er av alder, desto mer usikkerhet. I tillegg er det anerkjent at økt alder er en risikofaktor for kreft generelt.

I tillegg henviser vi til tabell nr. 5 og 6 for aldersintervallene som er inkludert og implisitt ekskludert i de enkelte studiene.

Arv: De studiene som justerer for denne faktoren er: Nöthlings 2005 (3) (dikotom), Coughlin 2000 (7). Anderson 2009 (17) har kun publisert estimer fra en enkel modell (se avsnittet om ovenfor om røyk) som ikke justerer for arv. Det står ikke nevnt justert for i de andre artiklene, og bør helst være noe man justerer for. Hvis arv ikke er justert for vurderer vi dette som negativt for studiens validitet.

BMI: Forskning viser en sannsynlig sammenheng mellom overvekt og pankreaskreft. De artiklene som ikke justerer for dette er: Lyon 1993 (10), Anderson 2009 (17), Anderson 2002 (11), Tavani 2000 (9), Stolzenberg-Solomon 2007 (13), Nöthlings 2005 (3), Khan 2004 (8), Stolzenberg-Solomon 2002 (2), Zheng 1993 (6). Hvis BMI ikke er justert for vurderer vi dette som negativt for studiens validitet.

Pankreatitt: Ingen av artiklene vi har sett på har justert for dette, hvilket vil kunne være en kilde til bias hvis pankreatitt faktisk er en konfunderende faktor (Li 2007, som nevnes i metodekapittlet regner pankreatitt som en konfunderende faktor.)

De ovennevnte faktorene er de viktigste ifølge forskning som foreligger (se Risikofaktorer i kapitlet ”Innledning”), og vi vil vektlegge dette ved vår vurdering. Det er ikke noe som tyder på nevneverdig forskjell i insidens mellom kjønn, men det kan nevnes at alle artiklene som inkludere både menn og kvinner, har justert for kjønn.

Noen av de andre faktorer vi har notert oss og som noen studier justerer for er alkohol, diabetes mellitus, energiinntak, rase, fettinntak og utdanning. Henviser for øvrig til tabell nr. 5 og 6.

Noen studier har også justert for sannsynlige forebyggende faktorer. Disse er som følger: inntak av frukt og grønnsaker, folatinntak og fysisk aktivitet. Vi anser at dersom effekten av disse faktorene er betydelig, vil det være et stort pluss å ha justert for dette, siden det ellers kan være med å forårsake bias.

De studiene som ikke har justert for disse antatte forebyggende faktorene samt de faktorer som er nevnt ovenfor (alkohol, diabetes mellitus, energiinntak, rase, fettinntak og utdanning) som noen antar kan spille inn på økt risiko for pankreaskreft, vil vi ikke vurdere i negativ retning med tanke på validitet. Dette begrunner vi med at vi velger å vektlegge de faktorene som er nevnt under avsnittet om risikofaktorer, og må anses som de mest sannsynlige etablerte mulige faktorer som kan øke risikoen. Når dette er sagt bør de studiene som har justert for disse mindre etablerte faktorene selvfølgelig ikke vektlegges negativt av den grunn.

## **Seleksjonsskjevhet**

I rapportene vi har tatt for oss finner vi en rekke ulike utvelgelsesmetoder. Valget av metode vil kunne ha noe påvirkning på effektestimatenes validitet.

## Kohortstudiene

Tabell nr. 12

Artikkel	Utvelgelsesmetode
Heinen 2009 (14)	Spørreskjema i posten til tilfeldig utvalgte personer fra folkeregister. En subkohort ble senere tilfeldig valgt ut fra dette.
Larsson 2006 (4)	Spørreskjema i posten til alle kvinner i et gitt aldersintervall i et område i Sverige
Stolzenberg-Solomon 2002 (2)	Spørreskjema i posten til alle røykende menn i et gitt aldersintervall i et område i Finland
Zheng 1993 (6)	Spørreskjema i posten til alle menn med livsforsikring i et lutheransk forsikringsselskap i USA (dvs. kun lutheranske menn men i en rekke delstater)
Khan 2004 (8)	Intervju med spørreskjema av personer over 40 år i tilfeldig utvalgte husholdninger i en del områder i Japan
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	Spørreskjema i posten til alle medlemmer, i et gitt aldersintervall, av American Association of Retired Persons
Nöthlings 2005 (3)	Spørreskjema i posten til alle i et gitt aldersintervall og av gitt etnisitet (afro-amerikaner, latino, japansk-amerikansk og kaukasier) i to delstater i USA
Coughlin 2000 (7)	75000 frivillige i 50 delstater i USA rekrutterer familier med minimum ett medlem over 45 år, og så fullfører alle familiemedlemmer over 30 år spørreskjemaet
Michaud 2003 (5)	Spørreskjema i posten til registrerte sykepleiere i et gitt aldersintervall i 11 delstater i USA

7 av 9 bruker spørreskjema i posten som rekrutteringsmetode. De to andre bruker henholdsvis tilfeldig utvelgelse av husstander med påfølgende telefonintervju, og rekruttering av familier ved hjelp av frivillige arbeidere.

Vi får i de fleste studiene ikke opplysning om at det er noe spesielt med kohortmedlemmene med tanke på ernæring og andre karakteristika som kan skille dem fra befolkningen for øvrig. Heinen 2009 (14) skiller seg derimot ut. I tillegg til å ha valgt ut folk tilfeldig fra folkeregisteret har de her også målrettet valgt ut personer som spiser kjøtt mindre enn to ganger i uken og inkludert dem i kohorten (utgjør 706stk av totalt 120.852stk).

Seleksjonsskjevhet er stort sett ikke noe problem ved kohortstudier, men kan være det i enkelte tilfeller dersom deltagelse er forbundet med eksponeringsfaktoren og fremtidig sykdomsrisiko. Ut fra det foregående vurderer vi det til at seleksjonsskjevhet mest sannsynlig ikke er et betydelig problem for noen av studiene i vår gruppe med kohortstudier.

## Kasus-kontrollstudiene

Tabell nr. 13

Artikkel	Utvelgelsesmetode	
	Kasus	Kontroller
Polesel 2009 (18)	Diagnostiserte på de største sykehusene i Pordenone-provinsen og Milan-området, Italia.	Akuttpasienter på samme sykehus.
Ghadirian 2010 (19)	Nydiagnostiserte på 19 fransktalende sykehus i Greater Montreal, Canada.	Tilfeldig oppringing i områder rundt kasus. Brev til de villige og matchende oppringte.
Anderson 2009 (17)	RCA* på Ontario Cancer Registry , Canada.	Tilfeldig utvalg fra liste samt tilfeldig oppringing. Deretter tilsending av spørreskjema.
Tavani 2000 (9)	Diagnostiserte på de 4 største sykehusene i Milan, Italia.	Akuttpasienter uten kreft, på samme sykehusene
Lyon 1993 (10)	Utah Cancer Registry (oftest 3-6mnd etter stilt diagnose)	40-64år (random digit dialing i Utah), 65-79år (tilfeldig utvalgt fra lister fra U.S. Health Care Financing Administration)
Chan 2007 (15)	Nydiagnostiserte i en del områder i San Francisco ble funnet fram til av Northern California Cancer Center vha RCA*.	Tilfeldig valgt i samme områdene (noen utenfor)
Anderson 2002 (11)	Diagnostiserte på alle sykehusene i 2 store byer i nordlige midtvesten USA, samt pas. på Mayo Clinic fra nordlige midtvesten	Tilfeldig utvalg fra førerkortlister (<65) og listene til U.S. Healthcare Financing administration (>=65år)

\* Rapid Case Ascertainment-metoden går ut på at cancer registrars drar ut til sykehusene og får registrert kasusene raskt. Det gjør at man i kasus-kontroll studier kan kontakte dem før de dør.

Det er her vi er bekymret for seleksjonsskjevhet, siden studien er retrospektiv. Alle kasusgruppene er, så langt vi kan se, godt beskrevet og valgt ut fra definerte populasjoner. Utover at kasusene har pankreaskreft er det ikke beskrevet andre påfallende særtrekk ved dem som kan skille dem fra befolkningen for øvrig.

Noe man kan ha i bakhodet er at det i studien som valgte ut kasus ved tilfeldig utvalg i førerkortlister, kan være en svakhet at det kanskje er en del som ikke har førerkort. Det kan også være folk som ikke har telefon, slik at de ikke er potensielle til å inkluderes i studiene som rekrutterer vha. oppringing. Det er vanskelig å finne en perfekt måte å velge ut på, men så vidt vi kan vurdere det har kontrollgruppene blitt valgt ut på en god og tilsynelatende fornuftig måte, tatt i betraktning hvordan de korresponderende kasusgruppene er blitt valgt ut. Det er viktig at kasusene er representative for basispopulasjonen, noe det ser ut til at er tilfelle for disse studiene.

Det kan være en svakhet i de to studiene som bruker rekruttering av kontroller fra akuttpasienter på samme sykehus. Dette fordi de ikke nødvendigvis er representative for basispopulasjonen.

## Responsraten i kasegruppene og kontrollgruppene samt endelig størrelse på gruppene

Tabell nr. 14

Artikkel	Respons i kasegruppen	Respons i kontrollgruppen
Ghadirian 2010 (19)	64 % - totalt 179	47 % (mest pga alder og språk) - totalt 239
Anderson 2009 (17)	45 % av de levende - totalt 422	83 % - totalt 312
Polesel 2009 (18)	>95 % - totalt 326	>95 % - totalt 652
Chan 2007 (15)	67 % - totalt 532	67 % - totalt 1.701
Anderson 2002 (11)	56 % (deltakelsesrate) - totalt 193	59 % - totalt 676
Tavani 2000 (9)*	Se kommentar under - totalt 362	Se kommentar under - totalt 7.990
Lyon 1993 (10)	88,2 % - totalt 149	76,9 % - totalt 363

\*Kommentar til Tavani 2000 (9): Dette er en studie med rødt kjøtt og kreft generelt, hvor pankreaskreft er en av kreftypene som blir funnet. Vi kan da ikke si noe om responsraten til kase- eller kontrollgruppe for pankreaskreft, men kun generelt i studien. Generelt i studien er det >95 % responsrate til både kase- og kontrollgruppen.

Responsraten i kontroll- og kasegruppene gir oss noe holdepunkter for om det er seleksjonsskjevhet – men da forutsatt at de er valgt ut korrekt.

Det er stor risiko for bias dersom responsraten er lav, som for eksempel hvis forsøkt rekrutterte kase dør eller er for syke til å delta. Alt under 80 % er bekymringsverdig. Dersom vi velger å ha 80 % som grense for hva vi kan tolerere så viser det seg at kun Polesel 2009 (18) har responsrate på >80 % i begge gruppene. Lyon 1993 (10) kommer også ganske godt ut her, med responsrate i henholdsvis kase- og kontrollgruppene på 88,2 % og 76,9 %.

Altså ser vi her på et materiale hvor det for de fleste studiene vil kunne være mulighet for bias, siden de fleste studiene har lavere responsrate enn det som vanligvis anses som en nedre grense.

## Frafallsskjevhet

Frafall er et annet aspekt av gjennomføring av studier hvor det vil være mulighet for systematiske feil, og som derfor kan affisere validiteten av resultatene. Dette er kun appliserbart på kohortstudiene, da man ikke kan falle fra en kase-kontrollstudie. Fracall er den primære kilden til potensiell seleksjonsskjevhet i prospektive studier. Derfor er dette viktig å dokumentere i kohortstudier.

”Studies that traces fewer than about 60% of subjects are generally regarded with skepticism, but even follow-up of 70%, 80%, or more can be too low if the subjects lost to follow-up are lost for reasons related to both the exposure and the disease.” (Rothman, s.71) (39)

Jo større frafall, desto verre, men frafallet må være differensielt for at det skal spille noen rolle for effekttestimatets validitet. For å kunne vurdere studiene vi har med i vår oversikt, velger vi å bruke en grense på 20 % frafall som øvre terskel. For studiene med høyere frafall enn 20 % hvor det har blitt rapportert detaljer om frafallet, vil vi også ta med det i betraktningen for å supplere frafallsprosenten. Det vi er spesielt interessert i da, for å kunne vurdere om frafallet er differensielt eller ikke, er følgende to ting:

- Var frafallet likt fordelt i de ulike eksponeringsgruppene?
- Var det slik at personene som falt fra skilte seg fra de som ble fulgt opp og analysert i studien?



## Frafall i kohortstudiene

Tabell nr. 15

Artikkel	Frafall
Heinen 2009 (14)*	Se kommentar. Subkohorten: kun 2 av 5000 falt fra – dvs < 1%
Larsson 2006 (4)	Ikke rapportert
Stolzenberg-Solomon 2002 (2)	Ca. 4%.
Zheng 1993 (6)	Ca. 20%
Khan 2004 (8)	Ca. 8.5%
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	Ca. 5% (36)
Nöthlings 2005 (3)	Ikke rapportert. Etter grundig søk i PubMed, Google og på studiens nettside har vi ikke funnet frafallet.
Coughlin 2000 (7)	Ca. 1.8% (37)
Michaud 2003 (5)	< 10% (38)

\*Kommentar til Heinen 2009 (14): Spørreskjema sendes ut til 340.439 og 120.852 sender det tilbake. Det er ikke angitt noe frafallsprosent fra de som fullfører spørreskjemaet. Det virker som om de rett etter dette går videre med rapportering av resultatene fra subkohorten, hvor blant annet frafallsprosenten i tabellen er tatt fra (i tillegg til å se på Heinen 2009 (14) måtte vi lete i en annen artikkel med detaljer om studien).

Følgende studie har altså frafall på 20% eller mer: Zheng 1993 (6) (på grensen) Resterende studier rapporterer lavere frafallsprosent enn 20.

I Zheng 1993 (6) gis følgende tilleggsinformasjon om frafall:

” In addition, about one-fifth of the cohort members (n = 4,027) were lost to follow-up due to lapsed or matured policies, although there were no significant differences in tobacco, alcohol, or dietary intake between active members and those lost to follow-up at 20 years. A special study to assess vital status of those lost to follow-up at 11.5 years detected no significant difference in cancer mortality between these two groups. Thus, it is unlikely that incomplete follow-up could have substantially biased our results.”

Personene som falt fra skilte seg altså tilsynelatende ikke fra de som ble fulgt opp til studiens slutt. Det informeres dessverre ikke om frafallet var likt fordelt i de ulike eksponeringsgruppene. Hvis de ikke var likt fordelt kan det være kilde til frafallsskjevhet.

## Skjevhet ved måling av eksposisjon

I samtlige studier vi har gransket blir det brukt spørreskjema (Food Frequency Questionnaire, heretter kalt FFQ) som målemetode for eksponering. Disse spørreskjemaene er for flere av studiene kvalitetssikret ved en valideringsprosess. Vårt inntrykk er at alle spørreskjemaene som er brukt, viser seg å være veldig detaljerte på mange måter. Dette både når det gjelder kjøttinntak og andre faktorer, inkludert potensielt konfunderende faktorer. Generelt sett har studiedesignerne vært veldig brede i hensynet de har tatt til valg av dagligvarer – for eksempel ved å inkludere mange ulike typer kjøtt, og hvordan de har vært tilberedt osv. De fleste studiene bruker standardiserte spørreskjema med spørsmål om mattyper samt hyppigheten og mengden av inntaket av disse. Varigheten av eksposisjonen er også innebygd i spørreskjemaene ved at det spesifiseres at spørsmålene gjelder perioden før personene svarer på spørsmålene, ofte foregående ett eller to år.

Det er vanskelig for oss å vurdere kvaliteten på de enkelte spørreskjemaene. Dette pga. at vi ikke har kunnskapen til å vurdere deres validitet. Vi må derfor gjøre en vurdering basert på det som skrevet i den enkelte artikkel om det anvendte spørreskjema. Her følger en oversikt

over denne informasjonene med hensyn på om FFQ'ene som benyttes er validerte eller kvalitetssikrede på annen måte:

- Anderson 2002 (11): Nevner ikke noe om validering, men spørreskjema greit beskrevet.
- Anderson 2009 (17): Nevner ikke noe om validering, men spørreskjema greit beskrevet.
- Chan 2007 (15): Validert, semi-kvantitativt FFQ, som er brukt i mange andre populasjoner
- Coughlin 2000 (7): Nevner ikke noe om validering, men spørreskjema greit beskrevet.
- Ghadirian 2010 (19): Strukturert og validert FFQ
- Heinen 2009 (14): FFQ validert og testet for reproduserbarhet
- Khan 2004 (8): Nevner ikke noe om validering
- Larsson 2006 (4): Validert FFQ
- Lyon 1993 (10): Standardisert FFQ
- Michaud 2003 (5): Angir bruk av Standard Semiquantitative FFQ
- Nöthlings 2005 (3): Validert FFQ
- Polesel 2010: Strukturert og validert FFQ
- Stolzenberg-Solomon 2007 (13): Validert FFQ
- Stolzenberg-Solomon 2002 (2): Skriver følgende om deres FFQ: "The questionnaire was linked to the food composition database of the National Public Health Institute in Finland."
- Tavani 2000 (9): Skriver følgende om deres FFQ: "The questionnaire was not tested for validity but was satisfactorily reproducible; in particular, the correlation coefficient for meat intake was 0.61"
- Zheng 1993 (6): Nevner ikke noe om validering

Studiene som benytter seg av validerte spørreskjema vil vi vurdere til å ha en potensielt høyere validitet enn de andre. Disse er: Chan 2007 (15), Ghadirian 2010 (19), Heinen 2009 (14), Larsson 2006 (4), Nöthlings 2005 (3), Polesel 2010, Stolzenberg-Solomon 2007 (13).

### ***"Recall bias"***

En mulig kilde til bias vil være at personene i de ulike studiepopulasjonene husker feil eller glemmer ting når de svarer på spørsmål i spørreskjemaene. Dette kan gi såkalt recall bias eller erindringsskjevheter. Siden problemer med gjenkalling er et problem som rammer alle deltakere vil det tendere mot å gi en ikke-differensierende feilklassifisering, og dermed ikke gi skjevhet (bias). (Rothman, s98) (39). Dette gjelder kun i kohortstudier hvor man kan si at deltagerne ved baseline stiller likt med hensyn på evne til å gjenkalle detaljer ved eget kosthold. I kasus-kontrollstudiene vil derimot kasusene kunne ha blitt påvirket av å ha fått en alvorlig diagnose og dermed ha en annerledes (sannsynligvis bedre) evne eller motivasjon til å gjenkalle detaljer ved sitt eget kosthold i tiden før diagnosen i forhold til kontrollene. Dette kalles "recall bias" (Rothman, s98) (39) og kan føre til skjevhet. Det er altså for kasus-kontrollstudiene vi må ta høyde for recall bias. Og kohortstudiene vil altså i denne sammenhengen stille sterkere og ha høyere validitet enn kasus-kontrollstudiene.

Problemer med gjenkalling ved bruk av spørreskjema står i veien for objektiv gjengivelse av deltagerens kosthold, men spørreskjema kan allikevel anses for å være den beste målemetoden med tanke på gjennomførbarhet og objektivitet. Alle studiene vi har sett på bruker

spørreskjema som målemetode, enten med eller uten bruk av intervjuer for å fylle ut skjemaene, så vi kan derfor ikke bruke valg av målemetode som en del av vår vurdering og differensiering av studienes validitet.

Vi kan anta at det i de eldste artiklene vil være mindre recallbias sammenliknet med de nyere. Dette pga spredt kunnskap i befolkningen om at kjøtt kan anses som en risikofaktor til sykdom.

### ***Klassifiseringsskjevhet***

Alle studiedeltagere får de samme spørreskjema så det vil ikke være noen fare for at visse eksponeringsgrupper blir målt med andre metoder enn resten, eller at kasusgruppen blir målt annerledes enn kontrollgruppen, noe som begge deler kunne ha ført til differensiell feilklassifisering.

Kasus-kontrollstudiene som benytter intervjuere til å spørre ut studiedeltagerne har ved å velge denne metoden nok en potensiell kilde til klassifiseringsskjevhet. Hvis intervjuerne ikke er blindet med tanke på om intervjuobjektet er kasus eller kontroll blir det en potensiell kilde til differensiell feilklassifisering.

**Tabell nr. 16**

Studie	Kasus	Kontroll	Blinding av intervjuere?
Ghadirian 2010 (19)	Int <sup>^</sup>	Int	Skriver ingenting om blinding
Anderson 2009 (17)	Skj <sup>*</sup>	Skj	-
Polesel 2009 (18)	Int	Int	Skriver ingenting om blinding
Chan 2007 (15)	Int	Int	Skriver ingenting om blinding
Anderson 2002 (11)	Int	Int	Skriver ingenting om blinding
Tavani 2000 (9)	Int	Int	Skriver ingenting om blinding
Lyon 1993 (10)	Int	Int	Angir at blinding ikke var mulig

<sup>^</sup>Int = intervju av subjektet basert på spørreskjema

<sup>\*</sup>Skj = selvutfylling av spørreskjema

Ut fra denne tabellen ser vi at det blant vårt utvalg av kasus-kontrollstudier er svært uvanlig å ta hensyn til skjevhet ved manglende blinding. Alle studiene som benytter intervjuere vil altså potensielt kunne ha blitt utsatt for skjevhet på grunn av manglende blinding. Anderson 2009 (17) som benytter spørreskjema stiller sterkere i denne sammenheng og vil ikke ha svekket validitet pga. en slik skjevhet.

### **Skjevhet ved måling av utfall**

I kohortstudier er det viktig å fange opp alle i kohorten som enten får diagnosen pankreaskreft eller dør av denne sykdommen, som i denne sammenhengen er utfallet man er interessert i. I kasus-kontrollstudier er ikke skjevhet ved måling av utfall en aktuell problemstilling fordi utfallet allerede har oppstått hos kasusene før de rekrutteres til studien.

## *Metode for identifisering av personer med pankreaskreft*

### **Kohortstudiene**

**Tabell nr. 17**

<b>Artikkel</b>	<b>Metode for identifisering av krefttilfeller</b>
Heinen 2009 (14)	Kobling til The Netherlands Cancer Registry (Rapporterer dekning på >96 %) og The Netherlands Pathology Registry.
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	Kobling av kohortmedlemslister til delstatenes kreftregister samt U.S. National Death Registry (rapporterer dekning på 90%)
Stolzenberg-Solomon 2002 (2)	Kobling av kohortmedlemslister til Finnish Cancer Registry (rapporterer dekning på nær 100%) og dermed bekreftelse av diagnosen ved at to uavhengige leger gjennomgikk pasientenes journaler
Michaud 2003 (5)	Tilsendning av spørreskjema annenhvert år. Bekreftelse ved gjennomgang av journal hvis tillatelse fra pas. el. slekt. Ellers en ekstra telefon el. ekstra brev til pas. el. slekt for å bli sikrere. Ved dødsfall pga. pankreaskreft uten at deltager har rapportert diagnosen via spørreskjema ble diagnosen bekreftet ved gjennomgang av journal ved tillatelse fra slekt.
Nötlings 2005	Kobling av kohortmedlemslister til lister hos Hawaii Tumor Registry, the Cancer Surveillance Program for Los Angeles County, California State Cancer Registry
Larsson 2006 (4)	Kobling av kohortmedlemslister til Swedish Cancer Registry og Regional Cancer Register for aktuelt område (rapporterer dekning på nær 100%). Ved dødsfall i kohorten ble dødsdatoen tilsendt fra Swedish Death and Population Registries
Khan 2004 (8)	Kontakt med deltagerne hvert år
Coughlin 2000 (7)	Kobling av kohortmedlemslister til National Death Index
Zheng 1993 (6)	Tilsendning av dødsattester fra Lutheran Brotherhood Insurance Society hvert halvår

Her ser vi tre varianter av metode for å identifisere krefttilfeller i kohorten:

- Kobling av kohortmedlemslister til kreft- og/eller dødsårsaksregister
- Jevnlig kontakt med kohortmedlemmer
- Tilsendning av dødsattester fra forsikringselskapet som kohortmedlemmene ble rekruttert fra

Den hyppigst brukte metoden, og den sikreste, er koblingen til kreft- og/eller dødsårsaksregister. Disse fanger opp nærmest alle i befolkningen og dermed i en eventuell kohort. De har også høy sikkerhet med tanke på om diagnosen er korrekt. Når det gjelder tilsendning av dødsattest fra forsikringsselskap, vurderer vi også dette til å gi god dekning og høy sikkerhet. God dekning fordi at selskapet, for å drive lovlig, må registrerer og dokumentere alle dødsfall. Høy sikkerhet fordi informasjonen om dødsårsak hentes fra medisinske instanser.

Jevnlig kontakt med kohortmedlemmer mener vi gir en noe dårligere både dekning og sikkerhet. Dårligere dekning fordi svarraten er avhengig av vilje og mulighet til å svare blant deltagerne og deres familie. Dårlige sikkerhet fordi det ikke er sikkert etterlatt familie etter et dødsfall kan angi nøyaktig dødsårsak. Michaud 2003 (5) vurderer vi derfor til å ha en kilde til potensiell bias og dermed svekket validitet.

En usikkerhet man kan tenke seg da er: hva med de som har ”diagnosen” pankreaskreft og som fortsatt lever, når det aktuelle forskningsprosjektet avsluttes? Vi vurderer det til at det er svært lav sannsynlighet for at dette antallet er høyt, og at dette derfor ikke er en sannsynlig kilde til bias.

## Kasus-kontrollstudiene

Tabell nr. 18

Studietype	Artikkel	Metode for identifisering av krefttilfeller
Sykehusbasert	Anderson 2002 (11)	Forfatterne ble gjort oppmerksomme på potensielle kasus via kreftregistratorer på lokale sykehus og på The Upper Midwest Oncology Registry System (TUMORS). De fikk også kasus fra Mayo Clinic, og disse ble rekruttert av ansatte på klinikken.
	Tavani 2000 (9)	Rapporterer ikke hvordan kasus er identifisert (registratorer e.a.) De henviser til at studien er beskrevet i annen artikkel som kun har abstract på PubMed. Kasusene beskrives som pasienter med histologisk bekreftet pankreaskreft innlagt på et av de fire største undervisningssykehusene i Milan
	Polesel 2009 (18)	Rapporterer ikke hvordan kasus er identifisert, men kun at kasusene er diagnostisert på de store, generelle sykehusene i studieområdet.
	Ghadirian 2010 (19)	Kasus ble identifisert av ansatte på inntakskontorer, patologiavdelinger, gastroenterologiske avdelinger og journalavdelinger på sykehusene som var med i studien.
Populasjonsbasert	Anderson 2009 (17)	Ontario Cancer Registry og Rapid Case Ascertainment*
	Chan 2004	Northern California Cancer Center hadde personell som benyttet Rapid Case Ascertainment* for å fange opp kasus og diagnosen ble bekreftet ved å kontakte pasientenes leger
	Lyon 1993 (10)	Utah Cancer Registry

\* Rapid Case Ascertainment-metoden går ut på at cancer registrars drar ut til sykehusene og får registrert kasusene raskt. Det gjør at man i kasus-kontroll studier kan kontakte dem før de dør.

Her ser vi flere metoder for å identifisere kasus:

- Sykehusbasert
  - Forskerne overvåker institusjonens kreftregister
  - Institusjonens egen kreftregistrar varsler forskerne om kasus
  - Eksterne kreftregistre varsler forskerne om kasus
  - Kasus som besøker institusjonen (for behandling, oppfølging, o.a.) blir rekruttert på stedet
- Populasjonsbasert
  - Rapid Case Ascertainment ved regionalt kreftsentre
  - Overvåking av områdets kreftregister

Tavani 2000 (9) og Polesel 2009 (18) har manglefulle beskrivelser av hvordan diagnostiserte pasienter har blitt fanget opp. Sannsynligvis har de metoder for få tak i alle kasus som diagnostiseres, men fordi det ikke beskrevet er det mulighet for at noen kasus har blitt oversett, hvilket kan være en kilde til bias.

## *Eksklusjon av tidlige kasus i kohortstudiene*

I kohortstudier kan det være viktig å ta hensyn til tidlig oppståtte kasus da kreften kan ha startet lenge før start av studie. Dette vil veie positivt i vår vurdering. Det er kun tatt hensyn til dette i 3 av 9 kohortstudier:

- Larsson 2006 (4): Eksklusjon av kasus første 2år (forandret ikke resultatet).

- Zheng 1993 (6): Eksklusjon av kasus første 5år (forandret ikke resultatet).
- Heinen 2009 (14): Eksklusjon av kasus første 2år

## ***Oversikt over inntaksmengden av rødt kjøtt for gruppene som sammenlignes i de ulike studiene***

For å gi et inntrykk av hvor stor forskjell det var i inntak av rødt kjøtt mellom gruppene som ble sammenliknet for å produsere effektestimater som vi presenterer i resultatkapittelet, har vi nedenfor laget tabeller over inntaket i disse to gruppene for hver enkelt artikkel. Hvis ikke annet er angitt brukes gruppen med høyest inntak av rødt kjøtt og sammenligner denne med gruppen med lavest inntak.

### **Inntak av rødt kjøtt i kasus-kontrollstudiene**

**Tabell nr. 19**

Studie	Inndeling	Målenhet for inntak	Inntak i gruppene som blir sammenlignet	
			Øvre	Nedre (referansegruppe)
Ghadirian 2010 (19)	Kvartiler	Energijustert median i g/dag	11 ± SD=15	0,0 ± 0,0
Anderson 2009 (17)	Tertiler*	Porsjoner per uke	>3	<=1
Polesel 2009 (18)	Kvintiler	Median porsjoner/uke	6.25	1.0
Chan 2007 (15)	Kvartiler	Median porsjoner/dag	1.2	0.1
Anderson 2002 (11)**	Kvintiler	-	-	-
Tavani 2000 (9)	Tertiler	Porsjoner/uke	>=7	<=3
Lyon 1993 (10) ***	Tertiler	-	-	-

\* De skriver ikke spesifikt for rødt kjøtt om de har brukt øvrste versus nederste tertil, men de har brukt disse for andre risikofaktorer de har med i artikkelen så antar at de også gjør det for rødt kjøtt.

\*\* Inntak ikke oppgitt for rødt kjøtt fordi det ikke ble funnet statistisk signifikant sammenheng med pankreaskreft, men de skriver angir allikevel at øvrste kvintil ble sammenlignet med de to nederste.

\*\*\* Det oppgis ikke inntaket i gruppene, bare at det har funnet ut antall av aktuelle matvare som ble konsumert per tidsenhet (dag,uke,etc) samt at øvrste og nederste tertil ble brukt i sammenligningen.

### **Inntak av rødt kjøtt i kohortstudiene**

**Tabell nr. 20**

Studie	Inndeling	Målenhet for inntak	Inntak i gruppene som blir sammenlignet	
			Øvre	Nedre (referansegruppe)
Heinen 2009 (14)	Kvintiler	g/dag	145.9(menn), 130.4(kvinner)	45.8(menn), 36.2(kvinner)
Stolzenberg-Solomon 2007 (13)	Kvintiler	g/1000kcal	>50.5	<=16.1
Larsson 2006 (4)	Kvartiler	Porsjoner/uke	>=4	<1.5
Nöthlings 2005 (3)	Kvintiler	Median g/1000kcal/dag	35.0	4.5
Khan 2004 (8)	Todelt	(Se cellene til høyre)	spiste rødt kjøtt flere ganger i uken eller hver dag	spiste rødt kjøtt flere ganger i måneden, flere ganger i året, eller aldri
Michaud 2003 (5)	Kvintiler	Median g/dag	167	34
Stolzenberg-Solomon 2002 (2)*	Kvintiler	-	-	-
Coughlin 2000 (7) **	Kvartiler	-	-	-
Zheng 1993 (6) ***	Kvartiler	-	-	-

\* Inntak av rødt kjøtt ikke oppgitt, men øvrste og nederste kvintil ble brukt i sammenligningen

\*\* Inntak av rødt kjøtt ikke oppgitt og heller ikke om nederste kvartil ble brukt som referansegruppe.

\*\*\* Inntak av rødt kjøtt ikke oppgitt, men øvrste og nederste kvartil ble brukt i sammenligningen

Det kan være av interesse å vurdere om det er en samvariasjon mellom differansen mellom inntaket i gruppene som sammenlignes i de enkelte studiene, og de tilsvarende effekttestimatene. Dessverre bruker de ulike studiene ulike måleenheter for inntaksmengde, i tillegg til at en del av studiene ikke engang oppgir inntaket for gruppene som sammenlignes. Vi begrenser oss derfor til å kun vurdere en slik potensiell samvariasjon for studiene som bruker porsjoner/uke som måleenhet, fordi dette er enheten som brukes av flest studier.

Chan 2007 (15) bruker porsjoner/dag og kan derfor tas med i sammenligningen ved å gjøre om måleenheten til porsjoner/uke. Dette gjøres ved å gange med 7dager/uke: 7dager/uke x 1.2porsjoner/dag = 8.4porsjoner/uke og 7 dager/uke x 0.1porsjoner/dag = 0.7porsjoner/uke.

**Tabell nr. 21**

Studie	Måleenhet for inntak	Inntak i gruppene som blir sammenlignet		Differanse i inntak	Effekttestimat
		Øvre	Nedre (referansegruppe)		
Chan 2007 (15)	Median porsjoner/uke	8.4	0.7	7.7	OR = 1.3 (0.9-1.8)
Polesel 2009 (18)	Median porsjoner/uke	6.25	1.0	5.25	OR = 1.99 (1.18-3.36)
Tavani 2000 (9)	Porsjoner/uke	≥7	≤3	>4	OR = 1.6 (1.2-2.1)
Larsson 2006 (4)	Porsjoner/uke	≥4	<1.5	>2.5	HR = 1.73 (0.99-2.98)
Anderson 2009 (17)	Porsjoner per uke	>3	≤1	>2	OR = 1.49 (0.98-2.28)

I denne oversiktstabellen er det tilsynelatende ingen klar samvariasjon mellom differansen i inntak mellom de gruppene som sammenlignes, og tilsvarende effekttestimat.

## Konklusjon

Etter alt dette ser det ut til at forskningen vi har på området så langt, peker i retningen av at det er begrenset med data til å trekke en klar konklusjon. Data viser derimot en trend til økt risiko for pankreaskreft ved inntak av rødt kjøtt. Data fra WCFR 2007 og etter denne rapporten viser begge et liknende bilde. Vi ser derfor frem til fremtidig større og grundigere studier, som kan være med på å lede oss til en konklusjon i enten den ene eller den andre retningen.

## Litteraturliste

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Food, nutrition, physical activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007. Kap. 7.6.5.3 Red meat. P273
2. Stolzenberg-Solomon RZ, Pietinen P, Taylor PR, et al. Prospective study of diet and pancreatic cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2002;155:783-92.
3. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, et al. Meat and fat intake as risk factors for pancreatic cancer: the multiethnic cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1458-65.

4. Larsson SC, Hakanson N, Permert J, et al. Meat, fish, poultry and egg consumption in relation to risk of pancreatic cancer: a prospective study. *Int J Cancer* 2006;118:2866-70.
5. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Dietary meat, dairy products, fat, and cholesterol and pancreatic cancer risk in a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003;157:1115-25.
6. Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, et al. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993;4:477-82.
7. Coughlin SS, Calle EE, Patel AV, et al. Predictors of pancreatic cancer mortality among a large cohort of United States adults. *Cancer Causes Control* 2000;11:915-23.
8. Khan MM, Goto R, Kobayashi K, et al. Dietary habits and cancer mortality among middle aged and older Japanese living in Hokkaido, Japan by cancer site and sex. 2004;5:58-65.
9. Tavani A, La Vecchia C, Gallus S, et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int J Cancer* 2000;86:425-8.
10. Lyon JL, Slattery ML, Mahoney AW, et al. Dietary intake as a risk factor for cancer of the exocrine pancreas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:513-8.
11. Anderson KE, Sinha R, Kulldorff M, et al. Meat intake and cooking techniques: associations with pancreatic cancer. *Mutat Res* 2002;506-507:225-31.
12. Zhang Y, Cantor KP, Lynch CF, et al. Occupation and risk of pancreatic cancer: a population-based case-control study in Iowa. *J Occup Environ Med* 2005;47:392-8.
13. Stoltzenberg-Solomon RZ, Cross JA, Silverman DT et al. Meat and Meat-Mutagen Intake and Pancreatic Cancer Risk in the NIH-AARP Cohort. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 2664-75
14. Heinen MM, Verhage BAJ, Goldbohm RA. Meat and fat intake and pancreatic cancer risk in the Netherlands Cohort study. *Int. J. Cancer* 2009; 125: 1118-26.
15. Chan JM, Wang F, Holly EA. Pancreatic cancer, animal protein and dietary fat in a populationbased study, San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control* 2007;18:1153-67
16. Li D, Day RS, Bondy ML et al. Dietary Mutagen Exposure and Risk of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 655-661.
17. Anderson LN, Cotterchio M, Gallinger S. [Lifestyle, dietary, and medical history factors associated with pancreatic cancer risk in Ontario, Canada.](#) *Cancer Causes Control*. 2009 Aug;20:825-34.
18. Polesel J, Talamini R, Negri E, Bosetti C, Boz G, Lucenteforte E, Franceschi S, Serraino D, La Vecchia C. [Dietary habits and risk of pancreatic cancer: an Italian case-control study.](#) *Cancer Causes Control*. 2010 Apr;21(4):493-500. Epub 2009 Nov 29.
19. Ghadirian P, Nkondjock A. [Consumption of food groups and the risk of pancreatic cancer: a case-control study.](#) *J Gastrointest Cancer*. 2010 Jun;41(2):121-9.
20. Sjekklister for vurdering av en oversiktsartikkel, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, <http://www.kunnskapssenteret.no/binary?download=true&id=3402>, s2
21. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293: 172-82.
22. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, Food, nutrition, physical activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: AICR, 2007. Kap. 4.3.1 Pancreas:117.
23. Takhar AS, Palaniappan P, Dhingra R, Lobo DN . Recent developments in diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ* 2004; 329: 668-73



24. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-57. [PubMed](#) + Freelove R, Walling AD. Pancreatic cancer: Diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2006; 73: 485-92.
25. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no)
26. Jemal A; Siegel R; Ward E; Hao Y; Xu J; Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug;59(4):225-49.
27. Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst.* 1994; 86: 1510-6.
28. [www.wcrf.org](http://www.wcrf.org) ([www.dietandcancerreport.org](http://www.dietandcancerreport.org))
29. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Stampfer MJ, Fuchs CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001; 286: 921-9.
30. Li D, Xie K, Wolff R, Abbruzzese JL. Pancreatic cancer. *Lancet* 2004; 363: 1049-57.
31. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no) : Cancer in Norway 2007 - Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965–2007. S32-33.  
([http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007\\_del2.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007_del2.pdf))
32. Freelove R. Pancreatic Cancer: Diagnosis and Management. *American Family Physician* 2006;73:485-492.
33. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no): Cancer in Norway 2008. S58.  
([http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CiN2008part1\\_web.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CiN2008part1_web.pdf))
34. [www.kreftregisteret.no](http://www.kreftregisteret.no) : Cancer in Norway 2007 - Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965–2007. S16.  
([http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007\\_del2.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007_del2.pdf))
35. Hart AR. Pancreatic cancer: a review of the evidence on causation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2008;6: 275-282
36. Lim U, Morton LM, Subar AF, Baris D, Stolzenberg-Solomon R, Leitzmann M, Kipnis V, Mouw T, Carroll L, Schatzkin A, Hartge P. Alcohol, smoking, and body size in relation to incident Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma risk. *Am J Epidemiol.* 2007 Sep 15;166(6):697-708. Epub 2007 Jun 2
37. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW Jr. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. *Cancer Causes Control.* 1998 Aug;9(4):403-10.
38. Camargo CA Jr, Barr RG, Chen R, Speizer FE. Prospective study of inhaled corticosteroid use, cardiovascular mortality, and all-cause mortality in asthmatic women. *Chest.* 2008 Sep;134(3):546-51. Epub 2008 Jul 18.
39. Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction.* Oxford University Press 2002.
40. Thiébaud AC, Jiao L, Silverman DT: Dietary fatty acids and pancreatic cancer in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst.* 2009 Jul 15;101(14):1001-11
41. Lin Y, Kikuchi S, Tamakoshi A. Dietary habits and pancreatic cancer risk in a cohort of middle-aged and elderly Japanese. *Nutr Cancer.* 2006;56(1):40-9.
42. Lu XH, Wang L, Li H. Establishment of risk model for pancreatic cancer in Chinese Han population. *World J Gastroenterol.* 2006 Apr 14;12(14):2229-34